

АГЛЯДЫ

УДК 577.29

Н. Г. КРЫЛОВА, Т. А. КУЛАГОВА, Г. Н. СЕМЕНКОВА, О. И. ШАДЫРО, С. Н. ЧЕРЕНКЕВИЧ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХИНОНОПОСРЕДОВАННОЙ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Белорусский государственный университет, Минск, e-mail: nina-kr@tut.by

(Поступила в редакцию 20.02.2014)

Редокс-активные молекулы участвуют в регуляции внутри- и межклеточных путей передачи активационного сигнала, обеспечивая функционирование мембранных электрон-транспортных цепей (ЭТЦ), активацию и ингибирование многих ферментов [1, 2]. В клетках здорового организма поддерживается окислительно-восстановительный баланс или редокс-состояние, нарушение которого может приводить к развитию патологии [2–4]. Хиноны, являясь биологически активными редокс-соединениями, способны модифицировать функциональное состояние клеток, оказывать токсическое, мутагенное и апоптотическое действие [5–9]. В организме хиноны вовлекаются во многие биохимические процессы: участвуют в переносе электронов по ЭТЦ в процессах клеточного дыхания (убихинон) и фотосинтеза (пластохинон), в посттрансляционной модификации белков (витамин К), метаболизме антиоксидантов (витамин Е) и сигнальных молекул (эстрогены и катехоламины) [1, 10–13]. Восстановленные до фенольных соединений хиноны оказывают антиоксидантное действие, защищая биологически важные молекулы от свободнорадикального повреждения [12, 14–16]. Хиноны нашли применение в медицине как антибактериальные [17, 18], противовирусные [19–21], противогрибковые [22], антигипоксические, антиишемические и противоопухолевые лекарственные соединения [23–25].

В обзоре обобщены и систематизированы данные последних лет о молекулярных механизмах регуляции хинонами клеточных сигнальных путей.

Особенности структуры и химические свойства хинонов. По своей структуре хиноны являются ненасыщенными циклическими дикетонами, производными соответствующих ароматических углеводов. Структурные формулы хинонов различных классов приведены на рис. 1.

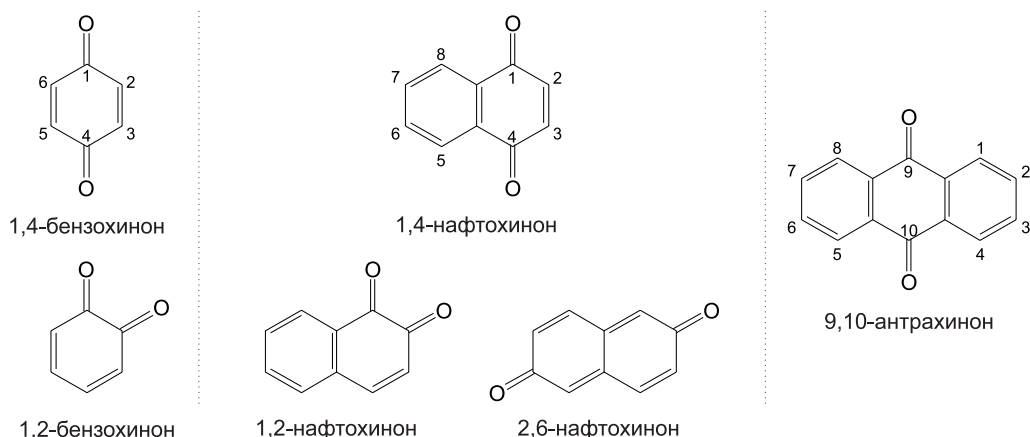


Рис. 1. Структурные формулы хиноновых соединений различных классов

Карбонильные группы хинона могут находиться как в одном, так и в разных кольцах, но обязательно входят в π -электронную систему сопряженных двойных связей молекулы.

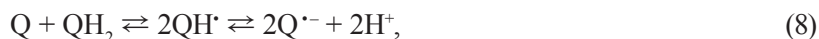
Углеродный скелет природных хинонов, как правило, содержит боковые метильные, гидроксильные и метоксигруппы или длинные боковые цепи, которые могут образовывать добавочные кольца. Биологически значимыми природными хинонами являются токоферолы, убихиноны и витамины группы К [1].

Хиноны легко вступают в окислительно-восстановительные реакции, которые можно разделить на две группы: а) реакции только с переносом электронов, такие как ферментативное и неферментативное восстановление хинонов до семи- и гидроформ, б) реакции нуклеофильного присоединения, к которым относятся как окисление (например, при окислении хинона пероксидными нуклеофилами по связи $-\text{C}_2=\text{C}_3-$ до эпоксида), так и восстановление хиноидного кольца (например, присоединение серосодержащих нуклеофилов с образованием тиоэфирных гидрохиноновых аддуктов) [26].

Хинон, принимая один электрон с образованием семихинонового анион-радикала ($\text{Q}^{\cdot-}$), может далее претерпевать одноэлектронное восстановление до соответствующего дианиона (Q^{2-}) (реакции (1)–(5)). Легкость восстановления хинонов характеризуется окислительно-восстановительными потенциалами (Е) пар $\text{Q}/\text{Q}^{\cdot-}$ и $\text{Q}^{\cdot-}/\text{Q}^{2-}$. В таблице представлены значения Е для некоторых хинонов в воде в стандартных условиях. Окислительно-восстановительные потенциалы производных 1,2-хинонов обычно выше, чем соответствующих 1,4-хинонов или полициклических хинонов. Е хинонов зависят от структуры боковых заместителей, рН и полярности среды:



Хиноны в восстановленной форме могут участвовать в реакциях диспропорционирования, автоокисления и кросс-окисления (реакции (6)–(9)) [26]:



Полярность и рН растворителя, внутри- и межмолекулярные водородные связи, наличие кислотных или основных боковых заместителей играют определяющую роль в стабилизации восстановленных форм хинонов. Так, введение ОН-групп в положения 5 и 8 1,4-нафтохинона (1,4-НХ) и в положения 1, 4, 5 и 8 9,10-антрахинона (9,10-АХ) приводит к образованию внутримолекулярных водородных связей, наличие которых обуславливает повышение окислительно-восстановительного потенциала хинонов [26–29].

В окисгенированных растворах автоокисление семи- и гидрохинонов (QH_2) может происходить с образованием $\text{O}_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 (реакции (6) и (9)). Показано, что в окисгенированных неводных растворах семихинон взаимодействует с молекулярным кислородом с образованием комплекса, который затем распадается на хинон и $\text{O}_2^{\cdot-}$ [27]. Таким образом, стабильность восстановленных форм хинонов необходимо учитывать при рассмотрении их биологической активности, связанной со способностью хинонов участвовать в образовании свободных радикалов в редокс-циклических реакциях.

Большинство реакций присоединения хинонов могут быть охарактеризованы как 1,4-восстановительное присоединение Михаэля [5, 26, 27]. При присоединении пероксидных нуклеофилов

Окислительно-восстановительные потенциалы хинонов [28, 29]

Хинон	$E(Q/Q^{\cdot-})$, мВ	$E(Q^{\cdot-}/Q^{2-})$, мВ	$E(Q/Q^{2-})$, мВ
1,2-БХ	+210		+370
1,4-БХ	+78		+286
2-Метил-1,4-БХ	+23		+230
2,5-Диметил-1,4-БХ	-80		+160
2,6-Диметил-1,4-БХ	-70		+160
2,3,5-Триметил-1,4-БХ	-165		+114
2,3,5,6-Тетраметил-1,4-БХ (дурохинон)	-260		+40
2,3-Диметокси-5-метил-1,4-БХ (коэнзим Q_0)	-110		
Коэнзим Q_{10}	-230	+350	+60
1,4-НХ	-180		+40
1,4-НХ-2-сульфонат	-60	+300	+120
2,3-Диметил-1,4-НХ	-240		
2,3-Диметокси-1,4-НХ	-183		
2-Метил-1,4-НХ (менадион)	-203	+193	-30
2-Гидрокси-1,4-НХ (лавсон)	-460		-140
5-Гидрокси-1,4-НХ (юглон)	-140		-20
2-Метил-5-гидрокси-1,4-НХ (пламбагин)	-160		-80
2,3-Дихлоро-1,4-НХ	-36		
5,8-Дигидрокси-1,4-НХ (нафтозарин)	-115	-15	-62
3-Глутатионил-1,4-НХ	-225		
2-Метил-3-глутатионил-1,4-НХ	-265		
β -Лапахон	-116		
9,10-АХ	-445		-280
Фен-АХ	-120		+20
9,10-АХ-2-сульфонат	-380	-76	-228
Адриамицин, дауномицин	-341	-260	-300
Доксорибицин	-328		
Митомицин С	-360		-130
Диазиквон (АЗХ)	-70		+70
3,6-Диазиридирил-1,4-БХ	-54		+120

к 1,4-бензохинону (1,4-БХ) или 1,4-НХ происходит образование эпоксидов хинонов. Это характерно для H_2O_2 -зависимого окисления хинонов по 2,3-двойной связи, реакции гидропероксида натрия с 1,4-НХ, или в реакциях хинонов с $O_2^{\cdot-}$, как наблюдалось в случае аналогов витамина К [26].

В реакциях нуклеофильного присоединения SH-содержащих молекул хиноны, имеющие в своей структуре поляризованную двойную связь, рассматриваются как электрофильные акцепторы Михаэля, а тиольные нуклеофилы – как доноры Михаэля. Место присоединения SH-нуклеофила определяется боковыми заместителями в хиноне, а стабильность образованных производных зависит от их химических свойств. В ряду 1,4-бензохинонов электронодонорные заместители ($-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$) снижают электроноакцепторную способность одной из карбонильных групп хинона, поэтому нуклеофил взаимодействует со второй, более электрондефицитной карбонильной группой. Скорость присоединения GSH уменьшается в ряду 1,4-БХ

$(2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}) > \text{метил-1,4-БХ} (1,9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}) > 2,6\text{-диметил-1,4-БХ} (1,7 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}) > 2,5\text{-диметил-1,4-БХ} (6,7 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}) > 2,3,5\text{-триметил-1,4-БХ} (1,6 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1})$.

В 1,4-нафтохинонах бензольное кольцо ограничивает нуклеофильное присоединение GSH с одной стороны хиноидного кольца. Скорость реакции присоединения GSH к алкилзамещенным в бензольном кольце 1,4-нафтохинонам в 100 раз выше по сравнению с замещенными в хиноидном кольце. Наличие боковой OH-группы в хиноидном кольце препятствует присоединению GSH к смежному атому углерода. Этот эффект наиболее выражен для лавсона, который не взаимодействует с GSH. В то же время присоединение GSH к юглону, имеющему OH-группу в бензольном кольце, протекает с высокой скоростью [26].

Образовавшиеся аддукты и эпоксиды хинонов способны подвергаться новым редокс-превращениям: кросс-окислению, автоокислению, диспропорционированию, свободнорадикальным взаимодействиям и ферментативному восстановлению [26–29].

Окислительно-восстановительные реакции хинонов в биологических системах. В биологических системах восстановление хинонов происходит с участием внутриклеточных ферментных систем. Одноэлектронное восстановление хинонов до $Q^{\cdot-}$ катализируют флавиносодержащие ферменты с относительно низкой селективностью к субстрату, такие как НАДФН-цитохром P450-редуктаза (Е.С. 1.6.2.4), НАДН-цитохром b5-редуктаза (Е.С. 1.6.2.2), НАДН:убихинон оксидоредуктаза (НАДН-дегидрогеназа, Е.С. 1.6.5.3) и ферредоксин-НАДФ⁺-редуктаза (Е.С. 1.18.1.2) [6, 30]. Скорость ферментативного восстановления хинона зависит от числа, положения и химических особенностей заместителей, а также от одноэлектронного восстановительного потенциала [31]. Установлено, что хиноны с одноэлектронным восстановительным потенциалом, находящимся в диапазонах от –240 мВ до –170 мВ и от –50 мВ до +25 мВ, являются эффективными индукторами окислительного стресса в биологических системах [6, 30, 33], поскольку при взаимодействии $Q^{\cdot-}$ с молекулярным кислородом образуется $O_2^{\cdot-}$ (реакция (9)).

Двухэлектронное восстановление хинонов до гидрохинонов (реакция (10)) катализируется НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазой-1 (NQO1, DT-диафораза, Е.С. 1.6.5.2) и NRH:хиноноксидоредуктазой-2 (NQO2, Е.С. 1.10.99.2) [30]:



QH_2 участвует в метаболических реакциях метилирования, сульфатирования или образования глюкуронидов, превращаясь в биологически неактивные соединения, которые элиминируются из организма [5]. Поскольку одноэлектронный восстановительный потенциал пары $Q^{\cdot-}/Q^{2-}$ выше, чем потенциал пары $O_2/O_2^{\cdot-}$ (–137 мВ), QH_2 более устойчив к окислению кислородом по сравнению с $Q^{\cdot-}$. DT-диафораза рассматривается как антиоксидантный фермент II фазы биотрансформации ксенобиотиков [7, 34], а его ингибирование, как правило, приводит к усилению хинониндуцированного окислительного стресса в клетках. В присутствии ингибитора DT-диафразы – дикумарола – выявлено токсическое действие хинонов на гепатоциты и опухолевые клетки поджелудочной железы за счет блокирования двухэлектронного восстановления и увеличения количества хинона, доступного для одноэлектронного восстановления [35]. Эффективность антиоксидантного действия DT-диафразы в клетке обусловлена, вероятно, более высокой активностью каталитического центра DT-диафразы по сравнению с НАДФН-цитохром P450-редуктазой, хотя константы Михаэлиса обоих ферментов при восстановлении хинонов имеют примерно одинаковое значение (1,2–3,0 мкмоль/л) [36]. Несмотря на схожесть строения NQO1 и NQO2, детоксикация ксенобиотиков является основной функцией только DT-диафразы, но не NQO2. Выявлено, что животные с “выключенным” геном одной из редуктаз, имея сходный фенотип, обладают различной устойчивостью к действию хинона [37, 38]. Нарушение функционирования DT-диафразы приводит к усилению чувствительности клеток к токсичным препаратам хиноновой природы и повышению вероятности онкологической трансформации клеток. DT-диафораза восстанавливает внутриклеточные убихиноны, α -токоферол-хиноны и α -токоферолы [30, 39–41].

Ферментативное восстановление хинонов может также осуществляться тиоредоксинредуктазой (TrxR, Е.С. 1.8.1.9) [42], глутатионредуктазой (Е.С. 1.8.1.7), липоамиддегидрогеназой

(Е.С. 1.8.1.4) [43], ксантиндегидрогеназой (Е.С. 1.17.1.4), ксантинооксидазой (Е.С. 1.17.3.2) [44] и NO-синтазой (NOS, Е.С. 1.14.13.39) [45, 46]. При этом хиноны могут ингибировать каталитическую активность этих ферментов. Установлено, что азиридинил-БХ и антрациклины инактивируют TrxR [47]. Фен-АХ, 2-метил-1,4-БХ, АЗХ, 5-гидрокси-1,4-НХ, 1,4-НХ-2-сульфонат и митомицин С являются потенциальными ингибиторами продукции NO с участием NOS [45, 46], а коэнзим Q_0 и менадион снижают выход активных форм кислорода (АФК) в результате функционирования НАДФН-оксидазы нейтрофилов [48, 49]. Эффективность ингибирования зависит от величины одноэлектронного восстановительного потенциала хинонов. Зависимость активности эндотелиальной и нейрональной NOS от восстановительного потенциала хинонов имеет колоколообразный вид в диапазоне потенциалов от -348 до $+124$ мВ с максимумом при -124 мВ [45]. Хотя участие NOS в метаболизме хинонов не рассматривается как определяющее, в ряде случаев они могут вносить вклад в биологическое действие хиноновых соединений. Нами ранее показано, что нейрональная изоформа NOS играет существенную роль в образовании АФК астроглиальными клетками при действии менадиона [50].

QH_2 может являться дополнительным источником АФК вследствие авто- и кроссокисления (реакции (6) и (7)) или в результате реакции диспропорционирования (реакция (8)) [28, 51, 52]. Известно, что для менадиона при физиологических значениях pH реакций (6)–(9) и реакции детоксикации протекают параллельно [52–55]. При действии 3,6-диазиридинил-1,4-БХ, фен-АХ, 2-амино-1,4-НХ-имина, нафтозарина и β -лапахона индуцируется внутриклеточная генерация АФК за счет автоокисления соответствующих гидрохинонов [54, 55]. В работе [52] показано, что внеклеточная продукция $O_2^{\cdot-}$ эндотелиальными клетками осуществляется за счет взаимодействия дигидроменадиона, диффундирующего через мембрану, с внеклеточным менадионом и прекращается при ингибировании ДТ-диафоразы.

Вклад процессов окисления восстановленных форм хинонов в генерацию внутриклеточных АФК зависит от физико-химических свойств конкретного представителя хинонового ряда и параметров внутриклеточного состояния, таких как насыщенность кислородом и редокс-состояние клеток [28, 56–58]. Например, окислительно-восстановительные реакции аскорбиновой кислоты сопрягаются с редокс-циклом менадиона, усиливая генерацию АФК [57].

Как было упомянуто выше, убихинон, витамины группы К в восстановленной форме, а также токоферолы являются эффективными внутриклеточными антиоксидантами и способны оказывать протекторное действие на клеточные мембраны, защищая их от повреждающего действия свободнорадикальных продуктов [14–16, 59, 60]. В окислительных реакциях токоферолы реагируют с перекисными радикалами и образуют феноксильные радикалы, превращающиеся затем в хиноны. Значения констант скоростей реакций гидрохинонов со свободными радикалами значительно выше, чем у соответствующих хинонов [14, 15, 59].

Хиноновые соединения, обладающие антиоксидантными свойствами, широко тестируются как медицинские препараты для лечения и профилактики ряда заболеваний, обусловленных избыточной генерацией АФК. Например, синтетические производные о-бензохинонов оказывают защитное действие в условиях ишемии и реперфузии головного мозга, сердца, почек. о-Бензохиноны легко восстанавливаются компонентами ЭТЦ митохондрий и микросом до дигидроформ и инактивируют свободные радикалы [61].

Природные и синтетические хиноны являются эффективными ингибиторами свободнорадикальных реакций фрагментации жирных кислот, которые, наряду с процессами свободнорадикального окисления, вносят существенный вклад в повреждение биологических мембран. Предотвращая фрагментацию различных углеродцентрированных радикалов, хиноны восстанавливаются до семихинонов, которые способны ингибировать процессы цепного свободнорадикального окисления по классическому механизму, акцептируя алкильные и алкилпероксидные радикалы [15].

Хиноны как нуклеофильные агенты в биологических системах. Хиноны способны взаимодействовать с сульфгидрильными, amino-, амидными, индольными и имидазольными группами, действуя как электрофилы [62]. Реакции нуклеофильного присоединения хинонов к сульфгидрильным или аминогруппам являются реакциями арилирования. Наибольшее биологическое значение имеет взаимодействие хинонов с сульфгидрильными группами [5, 63, 64].

Это обусловлено высокой внутриклеточной концентрацией молекул, содержащих тиоловые группы, таких как глутатион и цистеинсодержащие белки. Глутатион может взаимодействовать с хинонами в клетке спонтанно или в реакциях, катализируемых глутатион-S-трансферазами, что приводит к образованию глутатионил-конъюгатов [5, 26, 27, 63, 64]. Например, образование менадион-глутатионовых конъюгатов зарегистрировано при добавлении менадиона к тромбоцитам [65]. Присоединение глутатиона усиливает гидрофильность хинонов, а глутатион-S-конъюгаты хинонов могут являться субстратами для белков множественной лекарственной устойчивости и таким образом удаляются из клетки, предотвращая генерацию АФК [66]. Однако в результате образования конъюгатов хинонов с глутатионом модифицируется внутриклеточное редокс-состояние, так как происходит снижение концентрации восстановленного глутатиона на фоне хинониндуцированного окислительного стресса [56, 58]. Авторы работы [56] показали, что добавление менадиона в концентрациях 1–10 мкмоль/л к астроцитам приводит к снижению концентрации GSH без изменения концентрации GSSG, что говорит об эффективности процессов арилирования. Восстановленные по двухэлектронному механизму конъюгаты 1,4-НХ и 2-метил-1,4-НХ с глутатионом могут вступать в реакции с кислородом, причем скорости реакции выше, чем для соответствующих гидрохинонов [28]. Поэтому для хинонов, эффективно вступающих в реакции арилирования, взаимодействие с глутатионом может являться одним из основных механизмов цитотоксического действия. Показано, что токоферолхиноны и 1,4-БХ, вступающие в реакции арилирования, нарушают процессы посттрансляционной модификации и упаковки белков в эндоплазматическом ретикулеуме [63].

Авторы многих исследований утверждают, что арилирование SH-групп цистеинсодержащих белков является определяющим механизмом противоопухолевого действия хинонов [63, 67–72]. Показано, что аналоги витамина К, вступая в реакции арилирования с внутриклеточными тиолами, ингибируют рост клеток опухолевой линии Нер3В и оказывают цитотоксическое действие на лейкозные клетки [67, 68]. Важнейшими мишенями хинонов с выраженной противоопухолевой активностью являются топоизомеразы I и II, SH-зависимые эндонуклеазы, необходимые для репликации, рекомбинации и сегрегации хромосом. Показано, что доксорубин, β -лапахон, пламбагин, шиконин и нафтозарин ингибируют топоизомеразы I и II и стабилизируют ДНК-топоизомеразный комплекс, который участвует в раскручивании двойной спирали ДНК [69, 73]. Кроме того, арилирующие хиноны инактивируют регулирующие клеточный рост тирозинфосфатазы (ТР), что приводит к клеточной гибели [70, 72]. Например, менадион и его аналоги являются ингибиторами фосфатаз cdc25 [72]. Выявлено, что менадион, р-БХ и митомицин С могут непосредственно связываться с ДНК, препятствуя клеточному делению [8, 32, 69]. Антрациклины преимущественно интеркалируют в ДНК, препятствуя ее репликации [74].

Механизмы регуляции хиноновыми соединениями передачи сигнала в клетках. Показано, что транскрипционный фактор NF- κ B, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, активируется при индукции редокс-активными хинонами генерации АФК в клетках. Установлено, что предварительное инкубирование клеток НерG2 (45 мин) с менадионом (3 мкмоль/л) приводит к повышению выживаемости клеток при последующем действии менадиона или пероксида водорода в токсических концентрациях за счет активации NF- κ B [75]. В работе [76] показано, что при действии на гепатоциты менадиона, дурухинона и 2,3-диметокси-1,4-НХ происходит активирование протеинкиназы С (РКС) за счет модификации дисульфидных групп фермента (рис. 2). Известно, что РКС активирует I κ B киназу (IKK), запуская активацию NF- κ B. Установлено, что воздействие редокс-активных хинонов (в нетоксичных концентрациях) индуцирует экспрессию NF- κ B-зависимых генов ряда белков, таких как Mn-СОД, ДТ-диафораза, iNOS, ферритин H, γ -глутамилцистеинсинтаза и др. [77, 78].

С другой стороны, показано, что арилирующие хиноны, такие как пламбагин, юглон и 1,4-НХ, ингибируют активацию NF- κ B, индуцированную TNF- α , форболовым эфиром, H₂O₂, интерлейкином-1 или липополисахаридом [79, 80]. Выявлены две мишени для хинонов в сигнальном пути TNF-индуцированной активации NF- κ B: группы Cys-38 в субъединице p65 и Cys-179 в IKK-субъединице, модификация этих сульфгидрильных групп предотвращает транскрипцию (рис. 2) [80].

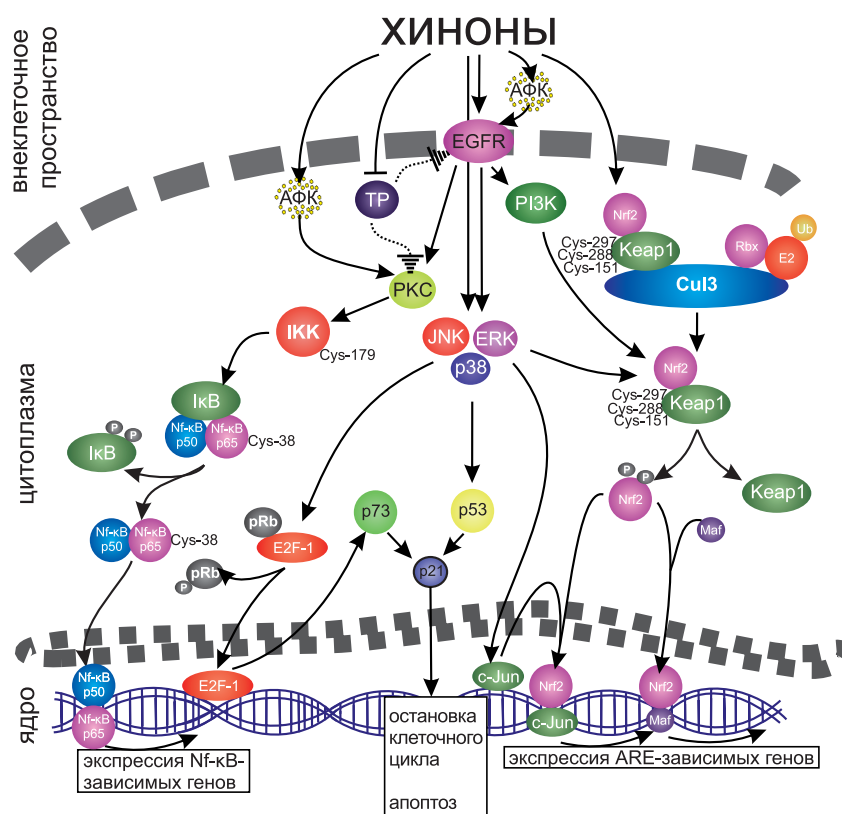


Рис. 2. Механизмы регуляции хинонами трансдукции сигнала в клетках

Кроме активации NF-κB, редокс-регуляция свойств клеток хинонами может происходить через активацию антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) [81, 82]. В настоящее время активно исследуется роль сигнальной системы Nrf2/ARE в индукции экспрессии гена *nqo1* в ответ на действие хинонов (р-БХ, катехол и гидрохинон) и фенольных антиоксидантов [83]. Среди возможных механизмов активации ARE хинонами выделяют ковалентное присоединение арилирующих хинонов к SH-группам Keap1 (Cys-297, Cys-288, Cys-151), ингибирование Keap1-Cul3-убиквитинлигазы, а также редокс-зависимую активацию ряда киназ (PKC, ERK1/2, p38, JNK, PERK, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)), что приводит к фосфорилированию Nrf2 и повышению его стабильности в цитоплазме (рис. 2) [81, 82, 84–87]. Высвобожденный из комплекса с Keap1 Nrf2 образует димеры с c-Jun или малыми Maf-белками, связывается с ARE и индуцирует экспрессию *nqo1* [88].

В литературе показано, что хиноны регулируют активность митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК). В работе [89] изучено действие нафтохинонов на активность JNK и p38. Установлено, что менадион, 2,3-диметил-1,4-НХ и 1,4-НХ при низких концентрациях (2,5 мкмоль/л) активируют, а при высоких (250 мкмоль/л) – полностью ингибируют активность JNK и p38. Пламбагин способен активировать JNK/p38 киназы, что приводит к активации каспазы-3 и индукции апоптоза [79]. Нами показано, что усиление пролиферативной активности клеток глиомы линии С6 при действии менадиона зависит от активации p38 и JNK [90]. В большом количестве исследований установлена способность хинонов активировать ERK1/2 [91]. Известно, что активация ERK1/2 может приводить как к усилению пролиферации, так и к остановке клеточного цикла, и какой из эффектов будет реализован зависит от интенсивности и длительности активации ERK1/2 с последующей экспрессией циклина D1 и/или ингибитора циклинзависимой киназы p21Cip1/Waf1. Показано, что β-лапахон, пламбагин и азиридирил-БХ усиливают экспрессию генов белков p21Waf1 и p27Kip1, вызывая остановку клеточного цикла [79, 92, 93]. Установлено, что азиридирил-БХ и НХ в микромолярных концентрациях активируют белок p53 и его структурный и функциональный гомолог p73β, которые, связываясь с промотором p21, регулируют его экспрессию [55, 94]. Активация хинонами p53 и p73 обусловлена

активацией ряда киназ (рис. 2). Так, ERK/p53 сигнальный путь вовлечен в доксорубин-индуцированный апоптоз в H9c2 клетках и кардиомиоцитах, пламбагин-индуцированная активация p53 опосредована активацией JNK, а фосфорилирование pRb приводит к экспрессии гена белка p73 при действии 2,3-дихлоро-5,8-дигидрокси-1,4-НХ [79, 94–96].

Одними из субстратов ERK1/2, отличных от транскрипционных факторов, являются коннексины, которые являются строительными блоками для межклеточных щелевых контактов (МЩК) и, таким образом, необходимым компонентом для межклеточной коммуникации. Показано, что при инкубировании эпителиальных клеток линии WB-F344 с менадионом (50–100 мкмоль/л) на 50–75 % уменьшается количество МЩК [97–99]. Уменьшение числа МЩК опосредовано фосфорилированием коннексина 43 (Cx43) с участием киназ ERK1/2. Сравнительные исследования действия менадиона, 1,4-БХ и 2,3-диметокси-1,4-НХ на клетки показали, что все три хинона индуцируют активацию рецептора EGF (EGFR) с последующей активацией ERK1/2 (рис. 2). Активированные ERK1/2 фосфорилируют Ser-279 и Ser-282 Cx43, что приводит к нарушению межклеточной щелевой коммуникации. При этом одновременно стимулировался другой EGFR-зависимый путь, ведущий к активации киназы Akt через (PI3K)/Akt каскад [98–100]. Механизм активации EGFR-зависимого сигнального пути зависит от типа хинона: менадион, но не 1,4-БХ или 2,3-диметокси-1,4-НХ способен ингибировать тирозинфосфатазу Cdc25A, которая инактивирует EGFR, 1,4-БХ снижает концентрацию GSH, а 2,3-диметокси-1,4-НХ индуцирует генерацию АФК [98, 99, 101]. Фосфорилирование EGFR и ERK1/2 выявлено также при действии 1,4-НХ, пламбагина, юглона, антрациклиновых соединений, индуцирующих окислительный стресс в кератиноцитах, но не обнаружено при действии 2-гидрокси-замещенных НХ – лавсона и лапахона [9, 102, 103]. Усиление пролиферации клеток глиомы при действии коэнзима Q_{10} в отсутствие сыворотки обусловлено активацией ERK1/2, PKC и PI3K [90].

Биологическая активность хинонов связана с изменением концентрации свободных ионов кальция в цитозоле различных клеток. Установлено, что острая и хроническая токсичность хинонов и их предшественников опосредована увеличением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , инициирующим функциональные и структурные изменения в клетках и в дальнейшем приводящим к их смерти [104–106]. Выявлено, что хинонопосредованная модификация SH-групп белков ассоциирована с ингибированием выхода Ca^{2+} из клеток и нарушением внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза [105]. В работе [107] обнаружено, что при воздействии 1,4-НХ и 1,4-БХ (0,3–2,0 мкмоль/л) и доксорубина (30 мкмоль/л) на клетки активируются кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума. В качестве механизма активации каналов хинонами авторы рассматривают окисление или арилирование SH-групп цистеиновых остатков в рианодиновых рецепторах и триадине. При этом для открытия каналов необходимы хиноны в окисленной форме, поскольку гидрохиноны, такие как трет-бутилгидрохинон и 5-иминодаунорубин, не влияют на кальциевый гомеостаз.

Регуляция экзогенными хинонами функционирования митохондрий. Воздействие менадиона приводит к митохондриальной дисфункции в различных типах клеток: в эпителиальных клетках кишечника – снижение активности пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы [108], в клетках поджелудочной железы в норме и при ацидозе – формирование пор высокой проводимости с последующим выходом цитохрома c и запуском апоптоза [109]. 1,4-БХ, 1,4-НХ и их производные индуцируют снижение митохондриального трансмембранного потенциала в клетках и в нагруженных кальцием изолированных митохондриях [109–114]. Этот эффект связывают с открытием пор высокой проводимости при усилении продукции АФК редокс-активными хинонами или при арилировании SH-групп белков, участвующих в формировании пор [109–112, 115]. Показано, что снижение трансмембранного потенциала митохондрий при действии юглона обусловлено повышением внутриклеточного уровня АФК и ионов Ca^{2+} [111].

Хиноны способны восстанавливаться, перехватывая электроны из митохондриальной ЭТЦ при участии НАДН:убихинон оксидоредуктазы, при этом может наблюдаться ингибирование комплекса I [6, 52, 68, 116–118]. Менадион, коэнзим Q_0 и аминопроизводные о-БХ усиливают потребление кислорода митохондриями при ингибировании III и IV комплексов ЭТЦ антимицином и цианидом. Дальнейший перенос электронов с хинонов может осуществляться или на мо-

лекулярный кислород с образованием АФК, или на комплексы II, III или IV, шунтируя работу ЭТЦ [118, 119–121]. Например, токсическое действие антрациклиновых антибиотиков на кардиомиоциты обусловлено генерацией АФК при восстановлении хинонов НАДН:убихинон оксидоредуктазой митохондрий [6, 116]. Показано, что гидрофильные хиноны (менадион, дурухинон, коэнзим Q₀) способны восстанавливать дыхательную и фосфорилирующую функции митохондрий в условиях ингибирования тканевого дыхания ротеноном. Восстанавливаясь митохондриальной ДТ-диафоразой, эти хиноны способны передавать электроны на коэнзим Q₁₀ или могут выступать в качестве субстрата комплекса II [118, 119–121]. Менадион, викасол и ибеденон восстанавливают функционирование ЭТЦ митохондрий в кардиомиоцитах и клетках печени после воздействия ингибиторов комплекса I (ротенона или амитала), при этом O₂^{•-} не образуются [118, 121].

Заключение. Рассмотренные выше пути внутриклеточного метаболизма хинонов определяют механизмы их функционального, токсического и противоопухолевого действия на клетки. Среди основных молекулярных механизмов действия хинонов можно выделить следующие: индукцирование генерации активных форм кислорода и изменение редокс-состояния клеток, арилирование внутриклеточных тиолов, взаимодействие с ДНК, модификация активности компонентов сигнальных путей и транскрипционных факторов, изменение концентрации свободных ионов кальция в клетке. В зависимости от концентрации и продолжительности воздействия хинонов клеточный ответ варьируется от модификации клеточной сигнализации до остановки клеточного цикла и запуска процессов репарации или апоптоза.

Литература

1. Nowicka B., Kruk J. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. Vol. 1797. P. 1587–1605.
2. Valko M., Leibfriz D., Moncol J. et al. // *J. Telser. Internat. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. Vol. 39. P. 44–84.
3. Navarro J., Obrador E., Carretero J. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 410–418.
4. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. Мн., 2006.
5. Ollinger K., Kägedal K. // *Subcellular Biochemistry*. 2002. Vol. 36. P. 151–168.
6. Siegel D., Reigan P., Ross D. // *Advances in Bioactivation Research*. 2008. Vol. 9. P. 1–29.
7. Criddle D.N., Gillies S., Baumgartner-Wilson H.K. et al. // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 40485–40492.
8. Gutierrez P.L. // *Frontiers in Bioscience*. 2000. Vol. 5. P. d629–638.
9. Klaus V., Hartmann T., Gambini J. et al. // *Archives Biochem. Biophys.* 2010. Vol. 496. P. 93–100.
10. Bindoli A., Rigobello M.P., Deeble D.J. // *Free Rad. Biol. Med.* 1992. Vol. 13. P. 391–405.
11. Chatrou M., Winckers K., Hackeng T.M. et al. // *Blood Rev.* 2012. Vol. 26. P. 155–166.
12. Ernster L., Dallner G. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1995. Vol. 1271. P. 195–204.
13. Dowd P., Zheng Z.B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92. P. 8171–8175.
14. Vervoort L.M., Randen J.E., Thijssen H.H. // *Biochem. Pharmacol.* 1997. Vol. 54. P. 871–876.
15. Shadyro O.I., Glushonok G.K., Glushonok T.G. et al. // *Free Rad. Res.* 2002. Vol. 36. P. 859–867.
16. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Мн., 2004.
17. Ignacimuthu S., Pavunraj M., Duraipandiyan V. et al. // *Asian J. Trad. Med.* 2009. Vol. 4. P. 36–40.
18. Saleem M., Nazir M., Ali M.S. et al. // *Nat. Prod. Rep.* 2010. Vol. 27. P. 238–254.
19. Koyama J. // *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2006. Vol. 1. P. 113–125.
20. Kraus G.A., Melekhov A., Carpenter S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. Vol. 10. P. 9–11.
21. Ludwig S., Planz O., Pleschka S. et al. // *TRENDS in Mol. Med.* 2003. Vol. 9. P. 46–52.
22. Arif T., Mandal T.K., Dabur R. // *Opportunity, challenge and scope of natural products in medical chemistry* / Eds V.K. Tiwari, B.B. Mishra. Kerala: Research Signpost, 2011. P. 283–311.
23. Saify Z.S., Mushtaq N., Noor F. et al. // *Pakistan J. Pharm. Sci.* 1999. Vol. 12. P. 21–31.
24. Verma R.P. // *Anti-cancer Agents in Med. Chem.* 2006. Vol. 6. P. 489–499.
25. Vasquez D., Rodriguez J.A., Theoduloz C. et al. // *European J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 5234–5242.
26. Brunmark A., Cadenas E. // *Free Rad. Biol. Med.* 1989. Vol. 7. P. 435–477.
27. Guin P.S., Das S., Mandal P.C. // *Intern. J. Electrochem.* 2010. Vol. 2011. P. 1–22.
28. Buffinton G.D. // *Biochem. J.* 1989. Vol. 257. P. 561–571.
29. Mukherjee T. // *Radiation Chemistry: Present Status and Future Trends* / Eds C.D. Jonah, B.S.M. Rao. Amsterdam: Elsevier Science, 2001. P. 287–318.
30. Deller S., Macheroux P., Sollner S. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. Vol. 65. P. 141–160.
31. Fourie J., Oleschuk C.J., Guziec F.Jr. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002. Vol. 49. P. 101–110.
32. Hasinoff B.B., Wu X., Begleiter A. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 57. P. 221–233.
33. Abe K., Saito H. // *Jpn. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 72. P. 299–306.
34. Крылова Н.Г., Кулагова Т.А., Семенкова Г.Н. и др. // *Укр. біохім. журн.* 2009. Т. 81, № 6. С. 79–87.

35. Lewis A., Ough M., Li L. et al. // J. Cullen. Clin. Can. Res. 2004. Vol. 10. P. 4550–4558.
36. Giulivi C., Cadenas E. // Biochem. J. 1994. Vol. 301. P. 21–30.
37. Long II D. J., Iskander K., Gaikwad A. et al. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 46131–46139.
38. Fu Y., Buryanovskyy L., Zhang Z. // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. P. 23829–23835.
39. Asher G., Lotem J., Cohen B. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 1188–1193.
40. Siegel D., Bolton E. M., Burr J. A. et al. // Mol. Pharmacol. 1997. Vol. 52. P. 300–305.
41. Beyer R. E., Segura-Aguilar J., Di Bernardo S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 2528–2532.
42. Cenas N., Nivinskas H., Anusevicius Z. et al. // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 2583–2592.
43. Nordman T., Xia L., Björkhem-Bergman L. et al. // Biofactors. 2003. Vol. 18. P. 45–50.
44. Deodutta R., Kalyanaraman B., Liehr J. G. // Biochem. Pharmacol. 1991. Vol. 42. P. 1627–1631.
45. Kumagai Y., Hayashi T., Miyauchi T. et al. // AJP: Regu. Integr. Comp. Physiol. 2001. Vol. 281. P. R25–R30.
46. Sun Y., Taguchi K., Sumi D. et al. // Arch. Toxicol. 2006. Vol. 80. P. 280–285.
47. Mau B. L., Powis G. // Biochem. Pharmacol. 1992. Vol. 43. P. 1621–1627.
48. Крылова Н. Г., Кузьменцова Т. П., Кулагова Т. А., Семенкова Г. Н. // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2010. № 2. С. 32–35.
49. Кулагова Т. А., Крылова Н. Г., Куриленок Н. А. и др. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. статей в 2 ч. IX съезда БООФиБ. Минск, 23–25 июня 2010 г. / Под ред. И. Д. Волотовского и др. Мн., 2010. Ч. 2. С. 73–75.
50. Кулагова Т. А., Семенкова Г. Н., Квачева З. Б. и др. // Докл. НАН Беларуси. 2007. Т. 51, № 1. С. 75–78.
51. Watanabe N., Forman H. J. // Archives Biochem. Biophys. 2003. Vol. 411. P. 145–157.
52. Rosen G. M., Freeman B. A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984. Vol. 81. P. 7269–7273.
53. Nutter L. M., Ngo E. O., Fisher G. R. et al. // J. Biol. Chem. 1992. Vol. 267. P. 2474–2479.
54. Villamil F. S., Stoppani A. O., Dubin M. // Methods Enzymol. 2004. Vol. 378. P. 67–87.
55. Wu R. C., Hohenstein A., Park J. M. et al. // Oncogene. 1998. Vol. 17, N 3. P. 357–365.
56. Akman S. A., Dietrich M., Chlebowski R. et al. // Cancer Res. 1985. Vol. 45. P. 5257–5262.
57. Verrax J., Delvaux M., Beghein N. et al. // Free Rad. Res. 2005. Vol. 39. P. 649–657.
58. Ollinger K., Brunmark A. // J. Bio. Chem. 1991. Vol. 266. P. 21496–21503.
59. Fiorentini D., Cabrini L., Sechi A. M. et al. // Ital. J. Biochem. 1991. Vol. 40. P. 223–228.
60. Bello R. I., Kagan V. E., Tyurin V. et al. // Protoplasma. 2003. Vol. 221. P. 129–135.
61. Vyssokikh M. Y., Shabalina I. G., Pustovidko A. V. et al. // ABSTRACTS/Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1777. S64.
62. Bittner S. // Amino Acids. 2006. Vol. 30. P. 205–224.
63. Wang X., Thomas B., Sachdeva R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 3604–3609.
64. Baez S., Segura-Aguilar J., Widersten M. et al. // Biochem. J. 1997. Vol. 324. P. 25–28.
65. Chung J. H., Seo D. C., Chung S. H. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1997. Vol. 142. P. 378–385.
66. Takahashi K., Shibata T., Oba T. et al. // Life Sci. 2009. Vol. 84. P. 211–217.
67. Nishikawa Y., Carr B. I., Wang M. et al. // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 28304–28310.
68. Lamson D. W., Plaza S. M. // Altern. Med. Rev. 2003. Vol. 8. P. 303–318.
69. Esteves-Souza A., Figueiredo D. V., Esteves A. et al. // Brazilian J. Med. Biol. Res. 2007. Vol. 40. P. 1399–1402.
70. Brisson M., Nguyen T., Wipf P. et al. // Mol. Pharmacol. 2005. Vol. 68. P. 1810–1820.
71. Kawiak A., Piosik J., Stasilojc G. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2007. Vol. 223. P. 267–276.
72. Carr B. I., Wang Z., Kar S. // J. Cell. Physiol. 2002. Vol. 193. P. 263–274.
73. Yang F., Chen Y., Duan W. et al. // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 119. P. 1184–1193.
74. Martinezand R., Chacon-Garcia L. // Current Med. Chem. 2005. Vol. 12. P. 127–151.
75. Chen Q., Cederbaum A. I. // Mol. Pharmacol. 1997. Vol. 52. P. 648–657.
76. Kass G., Duddy S. K., Orrenius S. // Biochem. J. 1989. Vol. 260. P. 499–507.
77. Morgan M. J., Liu Z. // Cell Res. 2011. Vol. 21. P. 103–115.
78. Das K. C., Lewis-Molock Y., White C. W. // Mol. Cell Biochem. 1995. Vol. 148. P. 45–57.
79. Jaiswal A. S., Bloom L. B., Narayan S. // Oncogene. 2002. Vol. 21. P. 5912–5922.
80. Sandur S. K., Ichikawa H., Sethi G. et al. // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. P. 17023–17033.
81. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Зенков Н. К. и др. // Биохимия. 2006. Т. 71. С. 1183–1197.
82. Miura T., Shinkai Y., Jiang H. Y. et al. // Chem. Res. Toxicol. 2011. Vol. 24. P. 559–567.
83. Hsieh T. C., Lu X., Wang Z. et al. // Med. Chem. 2006. Vol. 2. P. 275–285.
84. Dinkova-Kostova A. T., Wang X. J. // Chem. Biol. Interact. 2011. Vol. 192. P. 101–106.
85. Zhang D. D. // Drug Metabolism Reviews. 2006. Vol. 38. P. 769–789.
86. Lee J. M., Johnson J. A. // J. Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 37. P. 139–143.
87. Bloom D. A., Jaiswal A. K. // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 44675–44682.
88. Jaiswal A. K. // Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 29. P. 254–262.
89. Seanor K. L., Cross J. V., Nguyen S. M. et al. // Antioxid. Redox Signal. 2003. Vol. 5. P. 103–113.
90. Крылова Н. Г., Кулагова Т. А., Семенкова Г. Н. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XI междунар. конф. Минск, 17–18 мая 2013 г. / Под ред. В. А. Прокашева и др. Мн., 2013. С. 173–175.
91. Conde de la Rosa L., Schoemaker M. H., Vrenken T. E. et al. // J. Hepatology. 2006. Vol. 44. P. 918–929.
92. Don M. J., Chang Y. H., Chen K. K. et al. // Mol. Pharmacol. 2001. Vol. 59. P. 784–794.
93. Jaiswal A. K., Bloom L. B., Narayan S. // Oncogene. 2002. Vol. 21. P. 5912–5922.
94. Hsu Y., Cho C., Kuo P. et al. // J. Pharmacol. Exp. Therap. 2006. Vol. 318. P. 484–494.

95. Kang K. H., Lee J. H., Kim K. C. *et al.* // FEBS Letters. 2002. Vol. 522. P. 161–167.
96. Liu J., Mao W., Ding B. *et al.* // AJP: Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 295. P. H1956–H1965.
97. Klotz L. O., Patak P., Ale-Agha N. *et al.* // Cancer Res. 2002. Vol. 62. P. 4922–4928.
98. Abdelmohsen K., Gerber P. A., von Montfort C. *et al.* // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 38360–38367.
99. Abdelmohsen K., Sauerbier E., Ale-Agha N. *et al.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007. Vol. 364. P. 313–317.
100. Yoshikawa K., Nigorikawa K., Tsukamoto M. *et al.* // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol. 1770. P. 687–693.
101. Melchheier I., Montfort C., Stuhlmann D. *et al.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 327. P. 1016–1023.
102. Navarro R., Busnadiego I., Ruiz-Larrea M. B. *et al.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1090. P. 419–428.
103. Pipaon C., Gutierrez P., Montero J. C. *et al.* // Mol. Cancer Therap. 2002. Vol. 1. P. 811–819.
104. Kagedal K., Bironaite D., Ollinger K. // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. P. 419–428.
105. Grychan N., Kotljaroova A., Kramar S. *et al.* // Basic and clinical neuroscience, Animal models. 2008. S251.
106. Tagliarino C., Pink J. J., Dubyak G. R. *et al.* // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 19150–19159.
107. Feng W., Liu G., Xia R. *et al.* // Mol. Pharmacol. 1999. Vol. 55. P. 821–831.
108. Marchionatti A. M., Perez A. V., Diaz de Barboza G. E. *et al.* // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1780. P. 101–107.
109. Gerasimenko J. V., Gerasimenko O. V., Palejwala A. *et al.* // J. Cell Sci. 2001. Vol. 115. P. 485–497.
110. Henry T. R., Wallace K. B. *et al.* // Toxicol. Applied Pharmacol. 1995. Vol. 134. P. 195–203.
111. Ji Y., Qu Z., Zou X. *et al.* // Complex Medical Engineering: ICME International conference publicaiotns. 2009. P. 1–4.
112. Palmeira C. M., Wallace K. B. // Toxicol. Applied Pharmacol. 1997. Vol. 143. P. 338–347.
113. Briere J. J., Achlemmer D., Chretien D. *et al.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 316. P. 1138–1142.
114. Giorgio V., Petronilli V., Ghelli A. *et al.* // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1817. P. 363–369.
115. Petronilli V., Costantini P., Scorrano L. *et al.* // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 16638–16642.
116. Chen Y., Jungsuwadee P., Vore M. *et al.* // Molecular. Interventions. 2007. Vol. 7. P. 147–156.
117. Fato R., Bergamini C., Bortolus M. *et al.* // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1787. P. 384–392.
118. Крылова Н. Г., Кулагова Т. А., Чецевик В. Т. и др. // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. статей в 2 ч. X съезда БООФБ. Минск, 19–21 июня 2012 г. / Под ред. И. Д. Вологовского и др. Мн., 2012. Ч. 1. С. 166–169.
119. Мотовилов К. А. Реакции гидрофильных аналогов коэнзима Q в дыхательной цепи митохондрий: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М., 2009.
120. Motovilov K., Yaguzhinsky L. // Biochimica Biophysica Acta. Bioenergetics. 2008. Vol. 1777. P. S98–S99.
121. Haefeli R. H., Erb M., Gemperli A. C. *et al.* // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. e17963.

N. G. KRYLOVA, T. A. KULAHAVA, G. N. SEMENKOVA, O. I. SHADYRO, S. N. CHERENKEVICH

MOLECULAR MECHANISMS OF CELLULAR SIGNALING PATHWAYS QUINONE-MEDIATED REGULATION

Summary

Quinones induce reactive oxygen species production and interact with SH-groups of biological molecules resulting in the change of cellular redox state, protein kinases, phosphatases and transcription factors activity. The efficiency of quinone impact on cell functioning depends on the intracellular state parameters, structure peculiarities and physicochemical properties of these compounds. The recent data about molecular mechanisms of cellular signaling pathways regulation by quinone has been reviewed.